

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranexaminezuur Accord 100 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is tranexaminezuur.

Elke 5 ml oplossing bevat 500 mg tranexaminezuur.

Elke 10 ml oplossing bevat 1000 mg tranexaminezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Een heldere kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voorkomen en behandelen van bloedingen als gevolg van algemene of plaatselijke fibrinolyse bij volwassenen en kinderen vanaf één jaar.

Tot de specifieke indicaties behoren:

- Bloeding veroorzaakt door algemene of plaatselijke fibrinolyse zoals:
 - Menorragie en metrorragie
 - Gastro-intestinalebloeding
 - Hemorragisch urinaire aandoeningen, na prostaatchirurgie of chirurgische procedures met betrekking tot de urinewegen
- Keel-, neus- en ooroperaties (adenotomie, tonsillectomie, tand-/kiesextracties)
- Gynaecologische ingrepen of aandoeningen van obstetrische aard
- Thoraxchirurgie en abdominale chirurgie en andere belangrijke chirurgische interventies zoals cardiovasculaire chirurgie,
- Behandeling van bloeding als gevolg van toediening van een fibrinolyticum.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Tenzij anders voorgeschreven, worden de volgende doses aanbevolen:

1. Standaardbehandeling van plaatselijke fibrinolyse:

0,5 g (1 ampul van 5 ml) tot 1 g (1 ampul van 10 ml of 2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur door langzame intraveneuze injectie (=1 ml/minuut) twee tot drie keer per dag

2. Standaard behandeling van algemene fibrinolyse:

1 g (1 ampul van 10 ml of 2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur door langzame intraveneuze injectie (=1 ml/minuut) om de 6 tot 8 uur, overeenkomend met 15 mg/kg LG

Nierinsufficiëntie

Bij nierfunctiestoornis met risico op accumulatie wordt het gebruik van tranexaminezuur gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Voor patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis moet de dosering tranexaminezuur worden verminderd overeenkomstig het serumcreatinine gehalte:

| Serumcreatinine | | Dosis IV | Toediening |
|-----------------|---------------|-------------|--------------|
| µmol/l | mg/10 ml | | |
| 120 tot 249 | 1,35 tot 2,82 | 10 mg/kg LG | Om de 12 uur |
| 250 tot 500 | 2,82 tot 5,65 | 10 mg/kg LG | Om de 24 uur |
| > 500 | > 5,65 | 5 mg/kg LG | Om de 24 uur |

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten:

Bij kinderen vanaf één jaar, voor de huidige goedgekeurde indicaties zoals beschreven in rubriek 4.1, ligt de dosering rond 20 mg/kg/dag. Gegevens over de werkzaamheid, dosering en veiligheid voor deze indicaties zijn echter beperkt.

De werkzaamheid, dosering en veiligheid van tranexaminezuur bij kinderen die een hartoperatie ondergaan zijn nog niet geheel vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt en worden in rubriek 5.1 beschreven.

Ouderen:

De dosering hoeft niet verminderd te worden tenzij er bewijs is van nierfalen.

Wijze van toediening

The toediening is strikt beperkt tot langzame intraveneuze injectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acute veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4).

Fibrinolytische aandoeningen na verbruikscoagulopathie behalve bij patiënten met overheersende activering van het fibrinolytische systeem met acute ernstige bloeding (zie rubriek 4.4).

Ernstige nierfunctiestoornis (risico op accumulatie).

Voorgeschiedenis van convulsies

Intrathecale en intraventriculaire injectie, intracerebrale toepassing (risico op hersenoedeem en convulsies).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De hierboven aangegeven indicaties en wijze van toediening moeten strikt worden opgevolgd:

- Intraveneuze injecties moeten zeer langzaam worden gegeven.
- Tranexaminezuur mag niet intramusculair worden toegediend.

Convulsies

Er zijn gevallen van convulsies gemeld in verband met behandeling met tranexaminezuur. Bij coronaire bypassoperaties werden de meeste van deze gevallen gemeld na intraveneuze (i.v.) injectie van tranexaminezuur in hoge doses. Bij gebruik van de aanbevolen lagere doses van tranexaminezuur was de incidentie van postoperatieve aanvallen hetzelfde als bij onbehandelde patiënten.

Gezichtsstoornissen

Er moet aandacht worden geschonken aan mogelijke gezichtsstoornissen, waaronder visuele beperking, wazig zicht en beperkt kleurenzien en zo nodig moet de behandeling worden gestopt. Bij ononderbroken langetermijngebruik van tranexaminezuuroplossing voor injectie worden regelmatige oftalmologische onderzoeken geïndiceerd (oogonderzoek van onder andere gezichtsscherpte, kleurenzien, fundus, gezichtsveld enz.). Bij pathologische oftalmische veranderingen, met name bij netvliesaanandoeningen, moet de arts na raadpleging van een specialist een beslissing nemen over de noodzaak van langetermijngebruik van tranexaminezuur oplossing voor injectie in elk individueel geval.

Hematurie

In geval van hematurie van de bovenste urinewegen bestaat er risico op obstructie van de onderste delen van de urinewegen.

Indien onbehandeld kan een urinewegobstructie leiden tot ernstige gevolgen zoals nierinsufficiëntie, urineweginfectie, hydronefrose en anurie. Daarom wordt nauwlettende controle aanbevolen voor patiënten met hematurie of risico op hematurie van de bovenste urinewegen.

Trombo-embolische voorvallen

Voordat tranexaminezuur wordt gebruikt moeten de risicofactoren van trombo-embolische aandoeningen in overweging worden genomen. Bij patiënten met een geschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of bij patiënten met een verhoogde incidentie van trombo-embolische voorvallen in hun familiegeschiedenis (patiënten met een groot risico op trombofilie) mag tranexaminezuur oplossing voor injectie alleen worden toegediend als er een sterke medische indicatie is na raadpleging van een arts met ervaring op het gebied van hemostaseologie en onder strikte medische supervisie (zie rubriek 4.3).

Tranexaminezuur moet bij patiënten die orale anticonceptiemiddelen gebruiken met voorzichtigheid worden toegediend vanwege een verhoogd risico op trombose (zie rubriek 4.5).

Diffuse intravasale stolling

Patiënten met diffuse intravasale stolling (DIS) mogen in de meeste gevallen niet met tranexaminezuur worden behandeld (zie rubriek 4.3). Als tranexaminezuur wordt gegeven, moet het

worden beperkt tot patiënten die overheersende activering van het fibrinolytische systeem met acute ernstige bloeding hebben. Het hematologische profiel ziet er typisch ongeveer als volgt uit:

- gereduceerde euglobuline-stolsel-lystijd;
- langdurige protrombinetijd;
- gereduceerde plasmaniveaus van fibrinogeen,
- factor V en VIII,
- plasminogeen fibrinolysine en alfa-2-macroglobuline;
- normale plasmaniveaus van P en P complex;
 - d.w.z. factor II (protrombine),
 - VIII en X;
 - verhoogde plasmaniveaus van fibrinogeen-degradatieproducten;
 - een normaal aantal bloedplaatjes.

Bij het voorgaande wordt verondersteld dat de onderliggende ziekte-toestand de diverse elementen in dit profiel niet vanzelf wijzigt. In zulke acute gevallen is een enkele dosis van 1 g tranexaminezuur vaak voldoende om het bloeden te beheersen. Toediening van tranexaminezuur bij DIS mag alleen in overweging worden genomen wanneer er passende hematologische laboratoriumfaciliteiten en deskundigheid beschikbaar zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies verricht. Gelijktijdige behandeling met bloedstollingsremmers moet plaatsvinden onder strikte supervisie van een arts met ervaring op dit gebied. Geneesmiddelen die werkzaam zijn op hemostase moeten met voorzichtigheid aan patiënten die met tranexaminezuur worden behandeld worden gegeven. Theoretisch gezien bestaat er risico op verhoogd potentieel voor trombusvorming, zoals bij oestrogenen. Een andere mogelijkheid is dat de antifibrinolytische werking van het geneesmiddel met trombolytische geneesmiddelen kan worden geremd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling een effectief anticonceptiemiddel gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur bij zwangere vrouwen.

Daarom wordt tranexaminezuur als voorzorgsmaatregel niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel studies bij dieren geen teratogene effecten hebben uitgewezen.

Beperkte klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur in verschillende klinische hemorragische toestanden tijdens het tweede en derde trimester hebben geen schadelijk effect voor de foetus vastgesteld. Tranexaminezuur mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico rechtvaardigt.

Borstvoeding

Tranexaminezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt borstvoeding niet aangeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van tranexaminezuur op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken verricht met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bij klinische onderzoeken en postmarketingervaring gemelde bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse.

Tabel van bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen staan in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden vermeld volgens het primaire systeem/orgaanklasse van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen naar frequentie gerangschikt. Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernstigheid. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden geschat).

| MedDRA Systeem/Orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---------------------------------------|-------------|--|
| Immuunsysteemaandoeningen | Niet bekend | - Overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylaxe |
| Zenuwstelselaandoeningen | Niet bekend | - Convulsies, met name in geval van verkeerd gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4) |
| Oogaandoeningen | Niet bekend | - Gezichtsstoornissen, waaronder gestoord kleurenzien |
| Bloedvataandoeningen | Niet bekend | - Malaise met hypotensie met of zonder bewustzijnsverlies (meestal na een te snelle intraveneuze injectie, bij uitzondering na orale toediening) - Arteriële of veneuze trombose op willekeurige plaatsen |
| Maagdarmstoornissen | Vaak | - Diarree - Braken - Misselijkheid |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Soms | - Allergische dermatitis |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Tekenen en symptomen kunnen o.a. duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie en convulsies zijn. Er is aangetoond dat convulsies de neiging hebben zich met een hogere frequentie voor te doen bij een hogere dosis.

Behandeling bij overdosering moet ondersteunend zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Haemostatica en antifibrinolytica, aminozuren

ATC code: B02AA02

Tranexaminezuur heeft een anti-hemorragische werking door de fibrinolytische eigenschappen van plasmine te remmen.

Er wordt een complex met tranexaminezuur en plasminogeen samengesteld; het tranexaminezuur wordt met plasminogeen verbonden bij de transformatie tot plasmine.

De werking van het tranexaminezuur-plasminecomplex op de werking van fibrine is lager dan de werking van alleen het vrije plasmine.

In vitro studies hebben aangetoond dat hoge tranexamedoseringen de werking van het complementsysteem verminderen.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan één jaar:

Bij review van de literatuur werden 12 werkzaamheidsstudies op het gebied van pediatrische hartchirurgie geïdentificeerd, waarbij 1073 kinderen waren betrokken waarvan 631 tranexaminezuur kregen. De meeste studies waren gecontroleerd versus placebo. De studiepopulatie was heterogeen wat betreft leeftijd, operatietypen en doseringsschema's. De studieresultaten met tranexaminezuur duiden op een vermindering van bloedverlies en een vermindering van bloedproductvereisten op het gebied van pediatrische hartchirurgie onder cardiopulmonale bypass (CPB) bij een hoog risico op hemorragie, vooral bij cyanotische patiënten of patiënten die opnieuw worden geopereerd. Het meest aangepaste doseringsschema bleek te zijn:

- eerste bolus van 10 mg/kg na inductie van anesthesie en voorafgaand aan huidincisie
- continue infusie van 10 mg/kg/u of injectie in de CPB-pomp vullen bij een dosis aangepast aan de CPB-procedure, of volgens het gewicht van de patiënt met een dosis van 10 mg/kg, of volgens het CPB-pompvolumen, laatste injectie van 10 mg/kg aan het einde van CPB.

Hoewel het bij zeer weinig patiënten werd bestudeerd, duiden de beperkte gegevens erop dat continue infusie de voorkeur heeft, gezien het tijdens de gehele operatie de therapeutische plasmaconcentratie handhaaft.

Er is geen specifieke dosiseffectstudie of farmacokinetischestudie bij kinderen verricht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piek-plasmaconcentraties van tranexaminezuur worden snel verkregen na een korte intraveneuze infusie, waarna de plasmaconcentraties op een multi-exponentiële manier afnemen.

Distributie

De plasmaeiwitbinding van tranexaminezuur is bij therapeutische plasmaniveaus ongeveer 3% en lijkt volledig te worden verklaard door zijn binding met plasminogeen. Tranexaminezuur bindt niet met serumalbumine. Het aanvankelijke distributievolumen is ongeveer 9 tot 12 liter.

De placenta laat tranexaminezuur door. Na toediening van een intraveneuze injectie van 10 mg/kg aan 12 zwangere vrouwen, varieerde de concentratie van tranexaminezuur in serum van 10 tot 53 µg/ml terwijl die in navelstrengbloed varieerde van 4 tot 31 µg/ml. Tranexaminezuur verspreidt zich snel in gewrichtsvloeistof en de synoviale membraan. Na toediening van een intraveneuze injectie van 10 mg/kg aan 17 patiënten die een knieoperatie ondergingen, waren de concentraties in de gewrichtsvloeistoffen soortgelijk aan die in overeenkomstige serummonsters. De concentratie van tranexaminezuur in een aantal andere weefsels is een fractie van die welke in het bloed werd waargenomen (moedermelk, eenhonderdste; cerebrospinale vloeistof, eentiende; kamerwater, eentiende). Tranexaminezuur is aangetroffen in sperma, waar het de fibrinolytische werking remt maar de spermamigratie niet beïnvloedt.

Eliminatie

Het wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel. Urine-excretie via glomerulaire filtratie is de voornaamste uitscheidingsweg. Renale klaring is gelijk aan plasmaklaring (110 to 116 ml/min). Excretie van tranexaminezuur is ongeveer 90% in de eerste 24 uur na intraveneuze toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht. Eliminatiehalfwaardetijd van tranexaminezuur is ongeveer 3 uur.

Bijzondere populaties

Plasmaconcentraties nemen toe bij patiënten met nierfalen.

Er is geen specifieke farmacokinetische studie bij kinderen verricht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen bijzondere gevaren aan voor de mens op basis van conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogene werking en reproductietoxiciteit.

Epileptogene werking is waargenomen bij dieren met intrathecaal gebruik van tranexaminezuur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tranexaminezuur oplossing voor injectie mag niet worden toegevoegd aan bloed voor transfusie, of aan injecties die penicilline bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het product moet onmiddellijk na openen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen ampullen, verpakt in een trayverpakking of blisterverpakking met daar omheen een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten

1 x 5 ml

5 x 5 ml

10 x 5 ml

1 x 10 ml

5 x 10 ml

10 x 10 ml

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117617

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2017

Datum van laatste verlenging: 24 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 14 mei 2024.